

Anaesthesist 2010 · 59:914–917
 DOI 10.1007/s00101-010-1762-2
 Eingegangen: 22. Januar 2010
 Überarbeitet: 8. Mai 2010
 Angenommen: 15. Juni 2010
 Online publiziert: 9. September 2010
 © Springer-Verlag 2010

Redaktion
 B. Zwißler, München

P. Haberstick^{1,2} · C.H. Kindler¹ · M. Schürch¹

¹ Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin,
 Bereich Perioperative Medizin, Kantonsspital Aarau

² Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Basel

Anästhesie und Ahornsirupkrankheit

Fallbericht und perioperatives anästhesiologisches Management

Jeder Anästhesist kann bei der Ausübung seiner Tätigkeit mit der Betreuung von Patienten mit seltenen, wenig geläufigen Begleiterkrankungen konfrontiert werden. Im vorliegenden Beitrag wird über das perioperative Management eines Patienten mit Ahornsirupkrankheit berichtet und diskutiert, worauf bei der Betreuung von Patienten mit dieser seltenen Stoffwechselkrankheit besonders geachtet werden muss.

Fallbericht

Ein 26-jähriger Patient mit klassischer Ahornsirupkrankheit war für eine elektive Fenestration des N. opticus bei Pseudotumor-cerebri-Syndrom geplant. Zum Zeitpunkt der präoperativen anästhesiologischen Visite lagen keine anderen Begleiterkrankungen vor. Laborchemisch zeigten sich Normwerte für Elektrolyte und Glucose. Die aktuelle Therapie bestand aus einer eiweißarmen Diät mit mehrmals täglich oraler Substitution eines leucin-, isoleucin- und valinfreien Aminosäurengemisches. Zusätzlich stand der Patient wegen eines Status epilepticus seit 2002 (bei schlechter Compliance bezüglich der verordneten proteinarmen Diät) unter der Medikation von 100 mg Lamotriginum/Tag.

Zur Prävention einer katabolen Stoffwechsellage erhielt der Patient während der präoperativen Nüchternzeit eine In-

fusion mit 1,5 ml/kgKG/h 20%iger Glucoselösung unter regelmäßiger Kontrolle des Blutzuckers (Infusionsbeginn nach ambulanten Eintritt um 07.00 Uhr des Operationstages). Zudem trank der Patient um 02.00 Uhr in der Nacht vor der Operation 600 ml seines adaptierten Aminosäurengemisches. Die Prämedikation wurde mit 3,75 mg Midazolam p.o. durchgeführt. Die Anästhesieführung erfolgte mit 3 µg/kgKG Fentanyl zur Analgesie vor Induktion sowie Propofol und Remifentanyl mit einer „target controlled infusion“ (TCI, Alaris-Asena-PK-Spritzenpumpe). Das Atemwegsmanagement erfolgte mithilfe einer Larynxmaske. Die neuromuskuläre Blockade wurde mit 0,2 mg/kgKG Atracurium durchgeführt. Intraoperativ wurden 100 ml Ringer-Laktat- und 400 ml 20%ige Glucoselösung infundiert. Der Verlauf der Anästhesie gestaltete sich problemlos. Die Blutzuckerkonzentrationen waren im Normbereich. Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen erhielt der Patient 8 mg Dexamethason i.v. vor der Narkoseeinleitung sowie 1 mg Ondansetron i.v. vor der Narkoseausleitung. Nach einer Operationszeit von etwas mehr als 2 h konnte die Anästhesie problemlos ausgeleitet werden. Nach kurzer Überwachungszeit im Aufwachraum wurde der Patient auf die Bettenstation verlegt, und es konnte mit der peroralen Ernährung begonnen werden (Stopp der 20%igen Glucoseinfusion um 15.30 Uhr, Gesamtinfusionszeit von 8,5 h).

Ahornsirupkrankheit

Ätiologie und Pathogenese

Die Ahornsirupkrankheit wurde erstmals 1954 von Menkes et al. [6] in einer Familie beschrieben, in der 4 von 6 Kindern innerhalb der ersten Lebenswoche an einer neonatalen metabolischen Enzephalopathie verstorben waren. Bei den Erkrankten hatte man einen intensiven, süßlichen, ahornsirupartigen Geruch des Urins festgestellt, der für den englische Benennung der Erkrankung („maple syrup urine disease“) verantwortlich ist. Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung tritt weltweit mit einer geschätzten Inzidenz von 1:185.000 Neugeborenen auf. Eine Häufung zeigt sich bei den Mennoniten in Pennsylvania und in Populationen mit einer Tradition für konsanguine Eheschließungen [4]. Dem Pathomechanismus liegt eine Störung der Decarboxylierung von verzweigtkettigen α -Ketosäuren infolge eines Defekts des extrahepatischen Multienzymkomplexes der α -Ketosäuredehydrogenase zugrunde (■ Abb. 1; [5]).

Durch die fehlende oder reduzierte Aktivität dieses Enzyms zeigt sich eine deutliche Einschränkung oder sogar totale Blockade des Abbaus der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin auf der Stufe ihrer α -Ketosäuren. Somit kann nach Berücksichtigung der Restaktivität des Dehydro-

genase-Enzym-Komplexes, des Alters des Patienten bei Beginn der klinischen Symptome, des klinischen Verlaufs und des Ausmaßes der erforderlichen Therapie zwischen einer klassischen (Restenzymaktivität <2%) und verschiedenen leichter verlaufenden Formen wie der intermittierenden (Restenzymaktivität 5–20%), der intermediären (Restenzymaktivität 3–30%) und der thiaminabhängigen (Restenzymaktivität 2–40%) Form unterschieden werden. Zusätzlich ist noch eine E₃-Defizit-Form beschrieben. Die Grundlage dieses äußerst seltenen Subtyps der Ahornsirupkrankheit liegt in einer Störung der E₃-Untereinheit des Dehydrogenase-Enzym-Komplexes, der gesamthaft aus den Untereinheiten E₁–E₃ besteht (Funktion E₁: Decarboxylase, Funktion E₂: Transacylase, Funktion E₃: Dehydrogenase; [4]). Von den akkumulierenden Substanzen besitzen Leucin und die korrespondierende α -Ketosäure die stärkste Neurotoxizität.

Diagnose und klinische Symptome

Pathognomonisch für die Ahornsirupkrankheit sind die Nachweise von erhöhtem Leucin, Isoleucin, Valin und Alloisoleucin im Plasma sowie der korrespondierenden α -Ketosäuren im Urin. Seit mehr als 10 Jahren kann die Erkrankung im Neugeborenen-Screening mithilfe der Tandem-Massenspektrometrie im Trockenblut nachgewiesen werden. Aktuell sind zudem zum Mutationsnachweis des Dehydrogenasekomplexes molekulargenetisch 3 Genloci auf den Chromosomen 1, 6 bzw. 19 bestimmbar.

Typischerweise wird das Neugeborene mit klassischer Ahornsirupkrankheit ab dem vierten Lebenstag lethargisch, sobald Leucin und die korrespondierende α -Ketosäure (durch endogenen Katabolismus von Proteinen sowie Milchernährung) akkumulieren und eine kritische Konzentration in Blut und Gewebe überschreiten. Das Neugeborene zeigt eine zunehmende Trinkschwäche und eine progrediente neurologische Symptomatik (als Zeichen des Hirnödems) mit Hypo- oder Areflexie, Rumpfhypotonie, zerebralen Krampfanfällen sowie bei Nichtbehandlung Koma und Tod. Mit dem Auftreten der neurologischen Symptome beginnt

Hier steht eine Anzeige.



Anaesthesist 2010 · 59:914–917
DOI 10.1007/s00101-010-1762-2
© Springer-Verlag 2010

P. Haberstich · C.H. Kindler · M. Schürch
**Anästhesie und Ahornsirup-
krankheit. Fallbericht und
perioperatives anästhe-
siologisches Management**

Zusammenfassung

Die Ahornsirupkrankheit ist eine seltene autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung, der eine Störung der Decarboxylierung von verzweigtkettigen Aminosäuren zugrunde liegt. Erste Symptome zeigen sich bereits in der Neonatalperiode. Unbehandelt führt die Erkrankung zu rasch progredienter neurologischer Symptomatik. Während stressvoller Situationen wie Infektionen und Operationen können bei Patienten mit Ahornsirupkrankheit schwere ketoacidotische Zustände mit rapider neurologischer Verschlechterung und Hypoglykämien auftreten. Im vorliegenden Beitrag wird über das perioperative Management bei einem 26-jährigen Mann mit Ahornsirupkrankheit berichtet, ein Überblick über die Erkrankung gegeben, und die anästhesiologischen Implikationen werden diskutiert.

Schlüsselwörter

Ahornsirupkrankheit · Komplikationen · Anästhesiologisches Management

**Anaesthesia in patients with
maple syrup urine disease.
Case report and perioperative
anaesthetic management**

Abstract

Maple syrup urine disease is a rare autosomal-recessive metabolic disorder caused by a deficit of oxidative decarboxylation of branched-chain amino acids. First symptoms appear in the neonatal period. Without treatment the disease is characterized by rapid progression of neurological symptoms. During stressful situations, such as infection or surgery, patients may experience severe ketoacidosis, rapid neurological deterioration and hypoglycemia. The perioperative management of a 26-year-old man with maple syrup urine disease is described, a review of the disease is given and anaesthesia-related implications are discussed.

Keywords

Maple syrup urine disease · Complications · Anaesthetic management

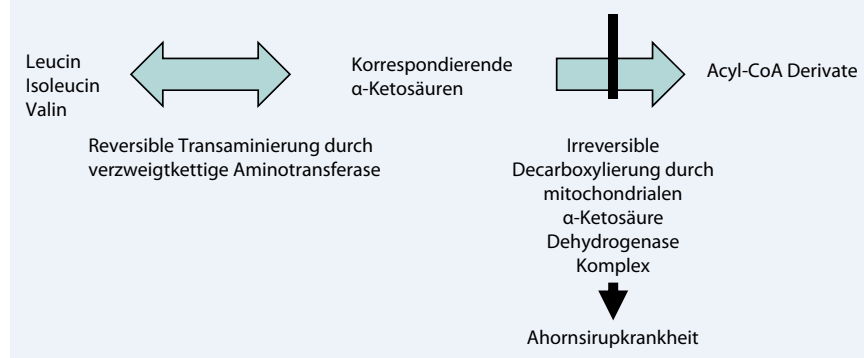


Abb. 1 ▲ Nach einer reversiblen Transaminierung der essenziellen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin sowie der irreversiblen Decarboxylierung folgt der weitere Abbau stufenweise über Acyl-Koenzym-A- (Acyl-CoA-) Derivate. Infolge eines Defekts des α-Ketosäure-Dehydrogenase-Komplexes (schwarzer Pfeil) kommt es bei der Ahornsirupkrankheit nicht nur zu einer Akkumulation der α-Ketosäuren, sondern auch der korrespondierenden Aminosäuren

der Urin des Neugeborenen intensiv süßlich nach Ahornsirup zu riechen. Laborchemisch zeigen sich neben dem klassisch erhöhten Leucin- und Alloisoleucinspiegel eine Ketoacidose, eine Hypoglykämie und eine Hyponatriämie [8].

In Abhängigkeit von Höhe und Dauer der Konzentration an neurotoxischen Metaboliten sind diese Symptome unter adäquater Therapie reversibel oder münden in einer neurologischen Defektheilung (z. B. Intelligenzminderung, spastische Zerebralparese). Bei 20% der Fälle von nichtklassischer Ahornsirupkrankheit reagieren die Kinder oftmals erst im Alter von einigen Monaten während einer katastrophalen Stresssituation (z. B. bei Infektionen, Impfungen, Operationen) oder einer übermäßigen exogenen Proteinzufuhr mit akut neurologischen Symptomen wie Ataxie, Epilepsie, Somnolenz oder Koma; diese Symptome können ebenfalls bei ungenügender Compliance bezüglich der proteinarmen Diät beobachtet werden.

**Therapie, Prophylaxe und
anästhesiologisches Management**

Die Therapie der klassischen Ahornsirupkrankheit besteht in einer lebenslangen Diät mit ausgeprägter Einschränkung bei der Aufnahme natürlicher Proteine. Zur Gewährleistung von normalem körperlichen Wachstum und geistiger Entwicklung müssen leucin-, isoleucin- und valinfreie Aminosäurengemische mehrmals täglich verabreicht werden. Neben dem ernährungsphysiologischen Aspekt sind die Erkennung und Kontrolle von katabolen Stresszuständen (z. B. bei

Infektionen, Operationen) und deren pathophysiologischen Auswirkungen auf den Stoffwechsel ein wichtiger Bestandteil bei der Betreuung von betroffenen Patienten. Bei Unklarheiten oder Fragen ist es wichtig, den betreuenden Stoffwechselexperten im Voraus zu kennen und konsiliarisch beizuziehen. Bei der präoperativen Visite muss der aktuellen Stoffwechsellage des Patienten besondere Beachtung geschenkt werden. Hierzu sollten die Aminosäuren im Plasma und ein Ketostix im Urin bestimmt werden. Ebenso sind Natrium, Glucose, Serumosmolalität und Blutgasanalyse initial zu bestimmen sowie anschließend zu überwachen [3]. Die kontinuierliche enterale Zufuhr, unter Einhaltung der präoperativen Nüchternzeit, mit dem bekannten leucin-, isoleucin- und valinfreien Aminosäurengemisch sowie ausreichend Kalorien in Form von Kohlenhydraten und Fetten ist zu gewährleisten [1].

Zur Verhinderung eines katabolen Zustands soll bei längerer perioperativer Nüchternzeit eine Substitution mit 10- bis 20%iger Glucoselösung (Ziel bei Erwachsenen 5–10 g Glucose/kgKG/Tag, bei Kindern 15–20 g Glucose/kgKG/Tag) per Infusion unter Kontrolle des Blutzuckers erfolgen [1]. Bei Blutzuckerwerten >8–10 mmol/l soll mit 1 E Insulin auf 8–10 g Glucose per Infusion begonnen werden [1]. Alternativ und bei drohender Dekompensation der Stoffwechsellage (Ketostix im Urin positiv) oder zur Vermeidung einer zu stark hypertonen Glucoselösung können zusätzliche Kalorien mit einer i.v.-verabreichten Lipidlösung zugeführt werden, beispielsweise mit Intralipid® (An-

fangsdosierung 0,5–1 g/kgKG/Tag, bis maximal 3 g/kgKG/Tag; [1, 3]). Wichtig ist festzuhalten, dass es keine strikte Regel gibt, ab wann und wie mit der zusätzlichen Kalorienzufuhr begonnen werden sollte. Dies muss sich v. a. nach dem klinischen und laborchemischen Zustand des Patienten richten und, wenn möglich, mit dem Stoffwechselexperten besprochen werden.

Intraoperativ wird wegen der Gefahr eines Hirnödems eine restriktive Flüssigkeitstherapie sowie die genaue Überwachung von Natrium- und Kaliumkonzentrationen empfohlen [2, 3]. Der genaue Pathomechanismus des Hirnödems ist unklar; einerseits wird eine direkte neurotoxische Wirkung des Leucins an den zerebralen Zellmembranregulatoren vermutet, andererseits wird über ein zerebrales Salzverlustsyndrom mit Hyponatriämie und Hypoosmolalität diskutiert [8]. Es gibt keine Berichte über Anästhetika, deren Einsatz bei Patienten mit Ahornsirupkrankheit kontraindiziert sind. Die Wahl des Anästhesieverfahrens soll auf den individuellen Patienten, die Art des Eingriffs und allfällige Komplikationen der Erkrankung abgestimmt werden.

Im vorgestellten Fall wurde ein i.v.-Anästhesieverfahren mit Fentanyl und einer TCI mit Propofol nach dem Modell Schnider [10] sowie Remifentanyl nach dem Modell Minto [7] gewählt. Den Vorteil dieses Verfahrens sehen die Autoren in der guten Steuerbarkeit, einem raschem, vorhersehbarem Erwachen und der Reduktion der Gefahr von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Ein theoretischer Vorteil liegt zusätzlich in der antikonvulsiven Eigenschaft von Propofol bei gleichzeitiger Lipidzufuhr. Im Gegensatz zu Ketamin, das von anderen Autoren aufgrund der antikonvulsiven Eigenschaften empfohlen wird [2], ist unter Propofol kein Anstieg des intrakraniellen Drucks beschrieben [3]. Die Durchführung einer balancierten Inhalationsanästhesie mit Sevofluran und Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (50:50%) mit zusätzlich Remifentanyl kann insbesondere bei Kindern diskutiert werden [2, 3]. Die eher atypische Durchführung einer neuromuskulären Blockade mit Atracurium bei Atemwegsmanagement mithilfe einer Larynxmaske diente in dem vorgestellten Fall le-

diglich der Sicherstellung der Immobilisation bei sehr heiklem Operationsgebiet. Von besonderer Bedeutung ist die Vermeidung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wegen der daraus resultierenden ungünstigen katabolen Stoffwechsellaage [9]. Diesbezüglich wurde eine Prophylaxe mit Dexamethason und Ondansetron durchgeführt. Postoperativ soll so rasch wie möglich wieder mit dem peroralen Kostaufbau begonnen werden.

Fazit für die Praxis

Bei der anästhesiologischen Betreuung von Patienten mit Ahornsirupkrankheit besteht das Hauptziel im Vermeiden und im Erkennen einer katabolen Stoffwechsellaage. Von Bedeutung sind dabei das Erfassen der aktuellen Stoffwechsellaage, die perioperative Kalorienzufuhr sowie das Vermeiden von intraoperativem Stress und postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Korrespondenzadresse

Dr. P. Haberstick

Klinik für Anästhesie
und Operative Intensivmedizin,
Bereich Perioperative Medizin,
Kantonsspital Aarau,
5001 Aarau, Schweiz
phaberstick75@hotmail.com

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Dr. med. G. Zeilinger, Leitender Arzt der Neonatologie der Kinderklinik des Kantonsspitals Aarau, und Herrn Prof. Dr. med. M. Baumgartner, Chefarzt der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten des Universitäts-Kinderspitals Zürich, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und ihre hilfreichen Kommentare.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fowler B, Minet JC (2007) Stoffwechsel. In: Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) (Hrsg) Rotbuch: Taschenordner. 3. Aufl. S 12.2.3–12.2.4
2. Fuentes-Garcia D, Falcon-Arana L (2009) Perioperative management of a patient with maple syrup urine disease. Br J Anaesth 102:144–145
3. Kahraman S, Ercan M, Akkus O et al (1996) Anaesthetic management in maple syrup urine disease. Anaesthesia 51:575–578
4. Kaye CI, Accarso F, La Franchi S et al (2006) Newborn screening fact sheets. Pediatrics 118:934–963
5. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1994) Aminosäurenoxidation und Produktion von Harnstoff. In: Tschesche H (Hrsg) Prinzipien der Biochemie. Spektrum, Heidelberg, S 587–626

6. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM (1954) A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. Pediatrics 14:462–467
7. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al (1997) Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. Anesthesiology 86:10–23
8. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL et al (2002) Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. Pediatrics 109:999–1008
9. Okawauchi M, Takeshita M, Yamaga M et al (2001) Anesthetic management of a patient with maple syrup urine disease. J Clin Anesth 25:646–648
10. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al (2000) The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 93:1557–1560